

## Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	<i>Neerubiopsia elektronmikroskoopiline uuring</i>
<b>Taotluse number</b>	EM_taotlus 14-01-15

### **1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;**

Taotleja teeb ettepaneku muuta teenuse senine nimetus „Neerubiopsia elektronmikroskoopiline uuring“ - kood 66818/ teenuseks nimetusega „Koebiopsiate elektronmikroskoopiline uuring“ - kood 66818.

Elektronmikroskoopia (EM) kasutus on neeruhaiguste morfoloogilise diferentsiaaldiagnoosi tegemisel tänapäeval väga oluline paljudel juhtudel ja tegelikult laienemisel soovituslikult rutiinuringuna kõikidele neerubiopsiatele (Chang, 2012).

Kuna EM on diferentsiaaldiagnostiliselt vajalik ka harva esinevate pärilike neuromuskulaarsete haiguste (Goebel, 2013) ning mõnede spetsiifiliste teisi organsüsteeme (kops, süda, nahk, kasvajak) haaravate enamasti pärilike haiguste korral (Bush, 2017; Citti, 2013; Kholova, 2005; Hicks, 2011; King, 2013; El Hachem, 2014; Kim, 2015), siis on teenuse osutamise näidustused õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

Samas on vajalik EM tegelik kasutuse vajadus Eestis erinevate haiguste diagnoosimisel erialapõhiselt epidemioloogiliste uuringute põhjal täpsustada kaasates järgmisi erialaarse: neuroloogid, reumatoloogid, pulmonoloogid, kardioloogid, dermatoloogid, onkoloogid, pediaatrid.

#### Ajaloost:

EM kasutuselevõtt meditsiinis, haiguste diagnostikas, sai võimalikuks umbes 50 aastat tagasi, möödunud sajandi 60-ndatel, 70-ndatel aastatel, tänu vastava tehnika arengule (Piece, 1964; Kay, 1965). Ultrastruktuuri uurimine oli suur edasimineku haiguste diagnostikas, sest tavaline valgusmikroskoopia ei võimaldanud sageli täpselt eristada rakustruktuure. Tegelikult esineb jätkuvalt diskussiooni siimaani paljude haiguspuhuste muutuste osas ning EM uuring koos VM ja immuunhistokeemiliste uuringutega koos võimaldab oluliselt paremini konkreetsetel juhtudel diagnoosi teha. Seetõttu kuulub EM kaasajal standardiselt paljude haiguste diagnostiliste protokollide rutiini (Gordon, 2014). Ajalooliselt on välja kujunenud erinevate kudede hindamisel koematerjali fikseerimise ja EM uuringuks preparaate valmistamise tehnikad ning neid on pidevalt täiustatud (Spurr 1969). See omakorda tingib kalli EM aparatuuri pidevat kaasajastamist ja personali väljaõpet (Gordon, 2014).

#### EM neeruhaiguste diagnoosimisel

Mitte-kasvajaliste neeruhaiguste diagnostikas on neerubiopsia kesksel kohal ning hõlmab morfoloogilistest uuringutest nii VM, IF ja EM integreeritud hinnangut. Selle kohta on olemas ka praktilised juhendid. Varem on erinevate neeruhaiguste puhul kliinilises töös olnud kalli EM kasutuse osas eriarvamusi ning alati pole nefroloog koematerjali EM uuringuks fikseerinud. See on tulenenud sellest, et juba VM ja IF alusel on sageli võimalik diagnoosi teha. Kuid kaasajal selline lähenemine enam ei õigusta ning uktrastruktuuri uurimine on

kujunemas rutiinseks uuringuks iga neerubioptaadi uurimisel. Rahvusvahelise neerupatoloogide seltsi poolt ongi seetõttu hiljuti algatatud ka sellise käsitusjuhise loomine, kus oleks ära toodud elementaarselt vajalikud neerukoe uurimise meetodid (Chang, 2012). Viimase poole sajandi jooksul, eriti aastatel 1950-1980, on neeruhaiguste diagnostikas toimunud märkimisväärne edasimineku, mis on resulteerunud kaasaegse neeruhaiguste klassifikatsiooni tekkega (Liapis, 2013).

## 2. Tõenduspõhisus

### 2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotleja on toonud välja 6 ülevaateartiklit/kliinilist uuringut, mis hõlmavad EM tõenduspõhist rakendust tsiliaarse düskineesia (Shoemark, 2013), müopaatiate (Malfatti, 2014; North, 2014), neuronaalsete tseroid lipofuskiinoidide (Anderson, 2014), mitokondriaalsete entsefalomüopaatiate (Kyriacou, 2006), ja lapsea difuusse kopsuhaiguse (Citti 2013) puhul. Tugevalt tõenduspõhiseid kliinilisi uuringuid nende haiguste korral EM kasutuse kohta ei ole tehtud, sest tegemist on peamiselt harva esinevate haigustega. Allpool toodud väljatoodud uuringute kohta peab ütleva, et need on igati asjakohased ning minu poolt on neid omakorda hinnatud ning täiendatud. Kui taotleja leiab, et EM-le ei ole alternatiivi, siis kuna enamik nimetatud haigusi on pärilikud, siis alternatiivselt on kaasajal võimalik konkreetse haiguse kahtluse korral diagnoosi teha kasutades mitteinvasiivset geeniuuringut. Morfoloogiline, k.a. ultrastruktuuri hindamine annab juurde täpsema koekahjustuse pildi ja selle ulatuse. Lõpptulemusena saab geno- ja fenotüübi kirjeldamise abil + morfoloogia teha diagnoos. Seoses molekulaargeneetika arenguga on mõned autorid aga ka seadnud EM diagnostiline tähtsuse küsimärgi alla, mis on toodud ära ka taotlejal välja toodud artiklis (Kyriacou, 2006).

N r.	Uuringu autorite nimed	Uuringu kvaliteet <sup>1</sup>	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemused, mida mõõdeti/hinnati	Alternatiivid millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Shoemark (2013)	D Ülevaate Artikkel. Respiratoorse süsteemis mukotsiliaarse düsfunktsiooni põhjustavate haiguste ülevaate	1182 patsiendi kopsubiopsia materjal	Tsiiliaate ultrastruktuuri analüüs	Täpse diagnoosi kinnitus biopsiamaterjalist 97% uuritavatest	Ei ole	Kliiniline diagnoos ja nasaalse lämmastikoksiidi skriining-testi tulemus	20 aastat

<sup>1</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

		artikkel						
2	Malfatti (2014)	D Nemaliin müopaatia genotüübi fenotüübi võrdlusuuring	14 nemaliinmüopaatia patsienti NEB mutatsiooni ga	Lihاسبiopsia histoensümoloogilised, immuno histo keemilised ja ultrastruktuuri uuringud	Kliiniline haiguse raskusaste korreleerus EM leiuga	Eksoomi sekveneerimise analüüs; Lihaste kontraktiilsus	Ei ole	Retrospektiivne analüüs, lihasbiopsia võetud eri aegadel
3	North (2014)	D Kaasasündinud müopaatiate diagnostika juhend.	Välja töötatud kirjanduse ja ekspertide arvamuse alusel järgmise rahvusvahelise komitee poolt: <i>The International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies</i>	Rahvusvaheliselt aktsepteeritud konsensusdokument kaasasündinud müopaatiate diferentsiaaldiagnoosi tegemisel s.h. EM uuring	Vajalikud uuringud hõlmavad nii kliinilise pildi, morfoloogia ja geneetilised testid.	Ei ole	Geneetilised testid	Hõlmas kirjanduse ülevaadet enne 2014 aasta
4	Anderson (2013)	D. Ülevaate artikkel. Lapseaasagedasema lüsosomaalse haiguse, neuropaalsete tseroid lipofuskiinoidide (CLN) käsitlus	Ülevaate artikkel	Täpne erinevate CLN alavormide diagnostika kirjeldus, mis sisaldab põhjalikult EM uuringute vajalikkust peamiselt nahabiopsial ja lümfotsüütidel	Histopatoloogia, histokeemia, fluorestsentsmikroskoopia, EM	Ekstratserebraalsed, erinevates kudedes esinevad muutused	Histokeemia- ja fluorestsentsmikroskoopia	Ülevaade koostatud enne 2013 a. teadmiste põhjal
5	Kyriacou (2006)	D Ülevaateartikkel. Mitokondriaalsete entsefalomüopaatiate rutiinne morfoloogiline diagnostika	48 patsienti	Rutiinse morfoloogilise diagnostika ülevaade põhirõhuga EM-le	Histoloogilised, histokeemilised ja EM meetodite võrdlev hinnang osakaalule diagnostikas	Seoses molekulaargeneetika arenguga on EM diagnostiline tähtsus eriliselt küsimärgi alla seatud.	Histoloogia, histokeemilised uuringud. Geneetilised testid.	2006 aastal
6	Citti (2013)	D Väikelaste difuusse kopsuhaiguse diferentsiaaldiagnostika	12 väikelapse kopsubiopsia materjali uuring	Kopsukoe patomorfoloogia hindamine valgusmikroskoopia ja ultrastruktuuri alusel	Valgusmikroskoopia võimaldas eristada, kas tegemist oli surfaktandiga seotud anomaaliaga või mitte. EM uuringul leiti täiendavalt spetsiifilisi lamellkehakesi, mis on	Kopsukoe muude osade leiu kirjeldus	Ei ole	Uuring teostatud enne 2013

					iseloomulikud surfaktantpuu dulikkusele			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

### Kokkuvõte

Taotleja on viidanud EM kasutuse tähtsusele müopaatiate diferentsiaaldiagnostikas. Samas, seoses molekulaargeneetika arenguga viimastel dekaadidel on oluliselt täpsemaks muutunud pärilike müopaatiate diagnostika (Romero, 2013) ja kuigi EM on oluline komponent müopatoloogias, on see diagnostilisest arsenalist viimasel ajal siiski vähendatud ja sellega seoses EM kasutus vähenenud (Goebel, 2013). Kuna aga peamiste pärilike müopaatiate puhul esineb suur geneetiline heterogeensus ja kindla geeni mutatsioon võib põhjustada erinevaid kliinilis-morfoloogilisi fenotüüpe, on siiani EM uuringust saadav informatsioon oluline täpsema diagnoosi tegemisel. Teiste välja toodud harva esinevate haiguste osas aitab samuti ultrastruktuuri teadmine täpsemat diagnoosi teha. Näiteks primaarne tsiliaarne düskineesia on harva esinev (Hosie, 2014), pärilik, autosomaalne retsessiivne haigus, mille diagnoosimisel on vajalik nasaalne või bronhiaalne biopsia ja spetsiifilise diagnoosi tegemisel on vajalik nii VM kui ka EM koeuuring (Bush, 2007). Kopsukoe biopsia koos ultrastruktuuri uuringuga on vajalik seletamatute difuussete kopsuhaiguste korral, sest EM võimaldab täpsemini hinnata muutusi ja eriti just surfaktant homeostaasiga seotud geneetiliste haiguste korral (Citti, 2013)

Eesti oludes saaks nimetatud haiguste EM uuringuid läbi viia.

### Täiendavad näidustused ja uuringud EM kasutuse kohta, mida taotleja ei ole esitanud:

EM on kaasajal osutunud väga efektiivseks ka mitmete vähkkasvajate diagnostikas: Ewingi sarkoom/perifeerne neuroektodermaalne tuumor, neuroblastoom, rhabdomüosarkoom, madalalt differentseerunud ümarrakuline sünoviaalne sarkoom, mesenhümaalne kondrosarkoom, väikerakuline osteosarkoom jt. (Kim, 2015). Maliigse mesotelioomi osas on näiteks patoloogidel konsensusdokument koostatud (Husain, 2013). Neuroblastoomi diagnoosimisel omab EM väga suur tähtsus. Neuroblastoom on kõige sagedasem soliidtuumor lapseas, moodustades 15% kõikidest lapsea vähisurmades. Sellel on iseloomulik halb prognoos ja väga kiire tuumori areng (Latimer, 2014). EM kasutusele diagnoosi tegemisel on viidatud ka bulloosse epidermiolüüsi (El Hachem, 2014) ja viirushaiguste (Gentile, 2014; Müller, 2013) puhul.

2.2. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Tänapäeval, seoses molekulaargeneetika arenguga ja geneetilise diagnoosi kättesaadavuse paranemisega on oluliselt täpsemaks muutunud pärilike haiguste diagnostika ja seetõttu EM kasutus mõnevõrra vähenenud kliinilises rutiindiagnostikas. Igal juhul annab aga EM koebiopsia hindamisel olulist infot, mis lubab teha täpse patomorfoloogilise diagnoosi. Lisaks taotleja poolt toodud haigusrühmadele, on tulnud juurde ka valdkondi, kus EM varem pole palju kasutatud (näiteks kasvajate diagnostika, südame-transplantaadi protokollibiopsia vm.).

Ettepanek: Ma arvan, et EM lühi- ja pikaaegse kasutuseprognooosi saavad teha täpsemalt patoloogid, kes igapäevaselt puutuvad kokku erinevate koebiopsiate uuringutega ning on kursis haiguste elupuhuste patomorfoloogiliste diagnooside vormistamiste iseärasuste ja muutustega.

### 2.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Koebiopsiate puhul esinevad kõrvaltoimed (valu, veritsus jm.), mistõttu on alati patsiendi teadlik nõusolek vajalik. Samas peab ütlema, et kvalifitseeritud personali olemasolul on võimalik koebiopsia teha võimalikult säästvalt ja jaotades ratsionaalselt koetükk nii, et jätkuks tavahistoloogiliste uuringute kõrval ka EM uuringuks. See võimaldab hoiduda lisakoetükkide võtmisest.

Perifeerse närvibiopsiat tehakse harva, ainult siis, kui muude uuringute põhjal (kliinilised, laboratoorsed ja elektrofüsioloogilised meetodid) pole õnnestunud diagnoosi teha (Weis, 2012). Kirurgiline närvi eemaldamine põhjustab sensoorse defitsiidi ja sageli kroonilise valusündroomi. Närvibiopsia neuropatoloogiline hinnang põhineb parafiini ja resiiniplokkidest poolpaksude lõikude hindamisel, kus on kasutatud konventsionaalseid ja immuunohistokeemilisi värvinguid. Mõnedel juhtudel saab lisainfot kasutades ka täiendavaid uuringuid (krüostaatlõikude värvingud, EM jt.) (Weis, 2012)

### 2.4. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

EM kuulub ühe uuringuna patomorfoloogilise diagnoosi juurde, mille teeb patoloog. Patoloog otsustab ka koos raviarstiga kas konkreetse haigusjuhu korral on kalli EM teostamine vajalik või mitte.

Arvestades ülaltoodud näidustusi on olenevalt konkreetsest haigusjuhust vajalik eriala spetsialistidest lõpliku diagnoosi tegemisel kaasata järgmisi spetsialiste: pediaater, neuroloog, meditsiinigeneetik, reumatoloog, kardioloog, pulmonoloog, onkoloog, dermatoloog vm. eriala arst.

## **3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;**

Kuigi taotleja leiab, et EM-le ei ole alternatiivi, siis kuna enamik ülalnimetatud haigusi on pärilikud, siis alternatiivselt on kaasajal võimalik konkreetse haiguse kahtluse korral diagnoosi teha kasutades mitteinvasiivset geeniuuringut. Morfoloogiline, k.a. ultrastruktuuri hindamine annab juurde täpsema koekahjustuse pildi ja selle ulatuse. Lõpptulemusena saab geno- ja fenotüübi kirjeldamise abil + morfoloogia teha lõplik diagnoos. Seoses molekulaargeneetika arenguga on mõned autorid aga ka seadnud EM diagnostiline tähtsuse küsimärgi alla, mis on toodud ära ka taotlejal välja toodud artiklis (Kyriacou, 2006). Seoses molekulaargeneetika arenguga viimastel dekaadidel on oluliselt täpsemaks muutunud pärilike müopaatiate diagnostika (Romero, 2013) ja kuigi EM on oluline komponent müopatoloogias, on see diagnostilisest arsenalist viimasel ajal siiski vähendatud ja sellega seoses EM kasutus vähenenud (Goebel, 2013).

#### 4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Neuromuskulaarsete haiguste diagnostikas peetakse EM kasutust 1) „põhiliseks“, 2) „abistavaks“ ja 3) „raiskamiseks“ (Goebel, 2013).

- 1) Neuromuskulaarsete haiguste diagnoosimisel on EM vajalik selge diagnoosi tegemisel, lihasesiseste inklusioonide olemasolu kindlakstegemisel.
- 2) EM annab täiendavat informatsiooni juba VM-l leitud morfoloogiale olles abistavaks uuringuks diagnoosi tegemisel. Kaasasündinud, metaboolsete ja põletikuliste müopaatiate puhul saab kergemini ja palju usutavama diagnoosi, kui on kasutatud elektronmikroskoopiat.
- 3) EM on dignostilises mõttes raiskav uuring, kui seda kasutatakse muskulaardüstroofiate, neurogeense atroofia ja müotooniade diagnoosimisel (Goebel, 2013).

Kongenitaalsete müopaatiade diagnostilised juhised on koostatud kirjanduse ja ekspertide arvamuse alusel järgmise rahvusvahelise komitee poolt: *The International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies*. Siin on EM uuring eraldi välja toodud mitmete müopaatia vormide puhul olulise diagnostilise analüüsina (North 2013).

Primaarne tsiliaarne düskineesia on harva esinev (Hosie, 2014), pärilik, autosomaalne retsessiivne haigus, mille diagnoosimisel on vajalik nasaalne või bronhiaalne biopsia. Spetsiifilise diagnoosi tegemisel on vajalik nii VM kui ka EM koeuuring (Bush, 2007). Euroopas on olemas ka hiljuti avaldatud käsitusjuhendid (Strippoli, 2012)

#### 5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Ultrastruktuuri hindamine erinevate, harva esinevate peamiselt kongenitaalsete haiguste koematerjalides on taotleja poolt välja toodud asjakohaselt. Suurema haigusrühma moodustavad neuromuskulaarsed haigused, mille kohta saab lisainfot taotleja poolt viidatud veebilehel: Washington University, St. Louis, MO USA poolt loodud Neuromuscular Disease Center koduleheküljel aadressil <http://neuromuscular.wustl.edu/>.

Lisaks suureneb tänapäeval EM kasutus kasvajaliste haiguste diagnoosimisel, mille kohta olen eraldi välja toonud info punktis 2.1.

Transmissiooni elektronmikroskoopia (TEM) teenus, (milline on peamiselt kasutusel kliinilises diagnostikas) on kättesaadav kõikjal arenenud riikides ning seda meetodit aga ka lisaks skänneerivat EM kasutatakse tänapäeval kliinilise diagnostika kõrval laialdaselt ka teadustöös ja teistel erialadel (veterinaaria, füüsika jm.) (McMullan, 2006).

EM kohta on olemas mitmeid käsiraamatuid, millest sagedamini viidatav on Richard ja Dickersini käsiraamat (Richard, 2000).

Taotleja poolt on kirjeldatud asjakohaselt EM kasutus Eestis: „Eestis on diagnostiliste biopsiate elektronmikroskoopilist uuringut teostatud püsivalt alates 1993. aastast ja pikka aega oli see ka tervishoiuteenuste nimekirjas. Lisaks neerubiopsia EM uuringutele on seni kõige enam EM uuringuid tehtud ja samuti on kõige suurem vajadus nende uuringute järele lihaspatoloogiate diferentsiaaldiagnostikas“.

## **6. Teenuse tegevuse kirjeldus;**

Ultrastruktuuri hindamine erinevate kudede biopsiamaterjalides on patoloogide üks erialapädevus ja rutiinse töö osa. Kõik patoloogid on saanud ka vastava ettevalmistuse. Lisaks valgus- ja immuunhistoloogilisele uuringule võimaldab transmissiooni elektronmikroskoopia (TEM) tänapäeval oluliselt paremini haiguste diagnoose teha. Patoloogid saavad biopsiamaterjali erialaspetsialistidelt, kes peavad oma haigete diagnoosi tegemisel muretsema ka vastava koematerjali tehes koebiopsia ja selle õigesti fikseerima enne edasisaatmist EM laborisse.

Taotleja poolt on asjakohaselt antud tegevuse üldise kirjelduse, kuid kindlasti tuleb TEM uuringuks saadetud erinevate kudede materjalide puhul arvestada vastavat koespetsiifilisust nii fikstsiooni osas, fikstsiooniaegade osas, kui ka plokkide valmistamise ja edasi juba poolpakside ning siis ultraõhukeste lõikude tegemisel. Patoloog interpreteerib nii poolpakse kui ka ultrastruktuuri arvestades samal ajal ka valgus- ja immunohistokeemilist leidu.

Kokkuvõte: TEM uuringu vajaduse hindamisel ja otsesel tegemisel on oluline erialaspetsialistide ja patoloogide tihe koostöö ning omakorda TEM labori ja patoloogiateenistuse koostöö.

Ettepanek: küsida selles osas arvamust Patoloogide Seltsilt.

## **7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;**

Taotleja poolt on hinnatud vajalike lihasuuringute mahuks Eestis on kuni 80 uuringut aastas ja lisaks sellele muude erinevate kudede biopsiate uuringute kogumahuks aastas kuni 20 uuringut aastas.

Taotlejal on toodud p3.1. all rida erinevaid kudesid haaravaid harvikaigusi, mille kohta ma kardan Eestis ei ole levimusuuringuid tehtud. Taotleja ei ole ka viidanud, kas arvud nimetatud haigustest, mis on toodud välja p5.1. all põhinevad registri vm. kokkuvõtetel. Seega, patsientide hinnangu prognoos on taotlejal tegelikult spekulatiivne ja pigem suur.

Ettepanek: arvan, et siinkohal oleks asjakohane küsida patoloogide ja erialaspetsialistide arvamusi nende haiguste tegeliku levimuse ja TEM vajaduse kohta. Erialaspetsialistidest oleks vaja arvamusi pediatritelt, neuroloogidelt, reumatoloogidelt, pulmonoloogidelt, kardioloogidelt, gastroenteroloogidelt.

Lisaks annaks infot teadmine kui suure hulga praegustest rutiinsetest organbiopsiatest (näiteks 1 aasta jooksul tehtud biopsiad) moodustavad need biopsiad, kus oleks olnud TEM uuring vajalik – seda saab teada pigem patoloogidelt.

## **8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;**

Koebiopsia tegemisel vajalik patsiendi teadlik nõusolek, siis on võimalik teostada vajalikud koeuuringud. Vastasel juhul põhineb diagnoos kliinilis-laboratoorse ja uuringute (s.h. geenitestid) leiul.

## **9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;**

### 9.1. teenuse osutaja;

TEM saavad pakkuda patoloogid, kes muretsevad selle eest, et neil oleks koostööleping EM laboriga, kus tehniliselt materjal ette valmistatakse patoloogile interpretatsiooniks. Ultrastruktuuri hindamine on üks osa biopsiamaterjali komplekssest hindamisest, mis kuulub patoloogi töö juurde.

Ettepanek: küsida patoloogide arvamust TEM aparatuuri omamise osas ja/või praegu käigus olevate koostöölepingute kohta EM laboritega.

### 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Eestis on mitme organisatsiooni juures TEM kättesaadav ning seetõttu ei ole probleemi koebiopsiate tehnilise ettevalmistamisega biopsiamaterjali ettevalmistamisel.

### 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Olemasolevate EM laborite juures on tehniline personal olemas. Koebiopsiate interpreteerimisel on patoloogidel järjepidev erialatäiendus vajalik.

### 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Taotleja poolt esitatud 100 uuringut aastas. Võimalik, et selline maht on asjakohane – samas peaks olema meil teadmine ülaltoodud haiguste esinemise kohta ja erialaarstide arvamus (vt. p. 2.4 ja 6.).

### 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Taotleja poolt adekvaatselt kirjeldatud.

## **10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;**

Teenus on seotud kehtiva EM koodiga kood 66818 ja täiendaks seda teiste kudede EM uuringu osas.

Teenuse tüübi kohta on taotlejal esitatud asjakohased andmed.

Ettepanek: nagu toodud juba p.7.ja 9. All, arvan, et asjakohane oleks küsida patoloogide ja erialaspetsialistide arvamusi nende haiguste tegeliku levimuse ja TEM vajaduse kohta. Erialspetsialistidest oleks vaja arvamusi patoloogidelt, pediatritelt, neuroloogidelt, reumatoloogidelt, pulmonoloogidelt, kardioloogidelt, gastroenteroloogidelt.



11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotleja poolt adekvaatselt kirjeldatud.

Ettepanek: Detailsema TEM uuringu logistika osas on vaja küsida patoloogide arvamust TEM aparatuuri omamise osas ja/või praegu käigus olevate koostöölepingute kohta EM laboritega.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	<i>Neerubiopsia elektronmikrosko opiline uuring</i>	<i>Taotleja soovib laiendada koebiopsia EM uuring</i>
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Meditiinigeneetik a Selts	
<b>Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	<b>D</b>	<i>Tegemist harva esinevate haigustega, mistõttu arusaadav randomiseeritud uuringute puudumine</i>
<b>Senine praktika Eestis</b>	Teenus varem Eestis kasutusel olnud üle 20 a	<i>Momendil kasutusel neerubiopsia patomorfoloogia uurimisel, kood 66818</i>
<b>Vajadus</b>	Taotleja esitatud kuni 100/a	<i>Vajalik patoloogide ja kliiniliste erialade erialaspetsialistide arvamused selles osas.</i>
<b>Muud asjaolud</b>	Teenuse osutamise logistika täpsustamine	Patoloogide arvamus TEM aparatuuri omamise osas ja/või praegu käigus olevate koostöölepingute kohta EM laboritega.
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	EM kuulub ühe uuringuna patomorfoloogili se diagnoosi juurde, mille teeb patoloog.	Patoloog otsustab ka koos raviarstiga kas konkreetse haigusjuhu korral on kalli EM teostamine vajalik või mitte

13. Kasutatud kirjandus

Anderson GW, Goebel HH, Simonati A. Human pathology in NCL. *Biochimica et biophysica acta* 2013; 1832: 1807-1826.

Andrew Bush, Rahul Chodhari, Nicola Collins, Fiona Copeland, Pippa Hall, Jonny Harcourt, Mohamed Hariri, Claire Hogg, Jane Lucas, Hannah M Mitchison, Christopher O'Callaghan<sup>8</sup>, Gill Phillips. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art Review. *Arch Dis Child* 2007;92:1136-1140 doi:10.1136/adc.2006.096958

Cenacchi G, Tarantino L, Corbu A et al. The contemporary role of electron microscopy in neuromuscular pathology. *The European Journal of Translational Myology* 2007; 17: 167-171.

Chang A, Gibson IW, Cohen AH, Weening JJ, Jennette JC, Fogo AB; Renal Pathology Society. A position paper on standardizing the nonneoplastic kidney biopsy report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Aug;7(8):1365-8. Epub 2012 Jul 12.

Citti A, Peca D, Petrini S et al. Ultrastructural characterization of genetic diffuse lung diseases in infants and children: a cohort study and review. *Ultrastructural pathology* 2013; 37: 356-365.

Dvorak AM, Monahan-Early RA. *Diagnostic Ultrastructural Pathology*. CRC Press, 1992.

El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, Diociaiuti A, Gouveia CF, Hernández-Martín A, de Lucas Laguna R, Dolenc-Voljč M, Tadini G, Salvatori G, De Ranieri C, Leclerc-Mercier S, Bodemer C. *Orphanet J Rare Dis*. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. 2014 May 20;9:76. doi: 10.1186/1750-1172-9-76.

Gentile M, Gelderblom HR. Electron microscopy in rapid viral diagnosis: an update.

*New Microbiol*. 2014 Oct;37(4):403-22. Epub 2014 Oct 1.

Goebel HH, Muller HD. Storage diseases: diagnostic position. *Ultrastructural pathology* 2013; 37: 19-22.

Goebel HH, Stenzel W. Practical application of electron microscopy to neuromuscular diseases. *Ultrastructural pathology* 2013; 37: 15-18.

Goebel HH, Stenzel W. Ultrastructural myopathology in the molecular era. *Ultrastruct Pathol*. 2013 Oct;37(5):328-31. doi: 10.3109/01913123.2013.810690.

Gordon RE. Electron microscopy: a brief history and review of current clinical application. *Methods Mol Biol*. 2014;1180:119-35. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2\_7.

Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastructural pathology* 2011; 35: 183-196.

Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J Paediatr Child Health*. 2014 Dec 15. doi: 10.1111/jpc.12791.

Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L, Marchevsky AM, Nicholson AG, Roggli V, Travis WD, Wick M; International Mesothelioma Interest Group. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 May;137(5):647-67. doi: 10.5858/arpa.2012-0214-OA. Epub 2012 Aug 28.

Kay, DH (1965) *Techniques in electron microscopy*. Blackwell Scientific, Oxford

Kholova I, Niessen HW. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *Journal of clinical pathology* 2005; 58: 125-133.

Kim NR<sup>1</sup>, Ha SY<sup>1</sup>, Cho HY<sup>1</sup> Utility of transmission electron microscopy in small round cell tumors. *J Pathol Transl Med*. 2015 Mar;49(2):93-101. doi: 10.4132/jptm.2015.01.30. Epub 2015 Mar 12.

King R, Ginsberg L. The nerve biopsy: indications, technical aspects, and contribution. *Handbook of clinical neurology* 2013; 115: 155-170.

Kyriacou K, Kyriakides T. Mitochondrial encephalomyopathies: a review of routine morphological diagnostic methods with emphasis on the role of electron microscopy. *Journal of submicroscopic cytology and pathology* 2006; 38: 201-208.

Latimer E, Anderson G, Sebire NJ Ultrastructural features of neuroblastic tumours in relation to morphological, and molecular findings; a retrospective review study. *BMC Clin Pathol*. 2014 Mar 31;14:13. doi: 10.1186/1472-6890-14-13. eCollection 2014.

Liapis H. Electron microscopy in kidney research: seeing is believing. *Ultrastruct Pathol*. 2013 Oct;37(5):340-5. doi: 10.3109/01913123.2013.810689. Epub 2013 Jul 22.

Malfatti E, Lehtokari VL, Bohm J et al. Muscle histopathology in nebulin-related nemaline myopathy: ultrastructural findings correlated to disease severity and genotype. *Acta neuropathologica communications* 2014; 2: 44.

McMullan, D (2006) *Scanning electron microscopy 1928–1965*. Scanning 17: pp. 175 CrossRef

Muehrcke, RC, Mandal, AK, Goioff, SP (1969) The clinical value of electron microscopy in renal disease. Arch Intern Med 124: pp. 1969.

Müller B<sup>1</sup>, Heilemann M. Shedding new light on viruses: super-resolution microscopy for studying human immunodeficiency virus. Trends Microbiol. 2013 Oct;21(10):522-33. doi: 10.1016/j.tim.2013.06.010. Epub 2013 Jul 31.

North KN, Wang CH, Clarke N et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. Neuromuscular disorders : NMD 2014; 24: 97-116.

Pease, DC (1964) Histological techniques for electron microscopy. Academic, New York

Richard G. Dickersin textbook: „Diagnostic Electron Microscopy: A Text/Atlas.“ 2006

Romero NB<sup>1</sup>, Clarke NF. Congenital myopathies. Handb Clin Neurol. 2013;113:1321-36. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00004-6.

Sewry CA, Voit T, Dubowitz V. Myopathy with unique ultrastructural feature in Marinesco-Sjogren syndrome. Annals of neurology 1988; 24: 576-580.

Shoemark A, Hogg C. Electron tomography of respiratory cilia. Thorax 2013; 68: 190-191.

Spurr, AR (1969) A low-viscosity epoxy resin embedding medium for electron microscopy. J Ultrastruct Res 26: pp. 31 CrossRef

Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, Snijders D, Maurer E, Lucas JS, Eber E, Karadag B, Pohunek P, Zivkovic Z, Escribano A, O'Callaghan C, Bush A, Kuehni CE; ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Collaborators (35). Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1482-91. doi: 10.1183/09031936.00073911. Epub 2012 Jan 26.

Weis J, Brandner S, Lammens M, Sommer C, Vallat JM Processing of nerve biopsies: a practical guide for neuropathologists. Clin Neuropathol. 2012 Jan-Feb;31(1):7-23.



Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta

taotlus nr	<i>Taotluseniimetus</i>	teenuse vastavus tervishoiu arengukavadele	kindlustatud isikute omaosaluse kohaldamise lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikindlustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimustest	teenuse vastavus Eestis aktsepteeritud eetikaprincipidele	teenuse osutamiseks vajaliku infrastruktuuri olemasolu jätkusutlikkuse ja kvaliteedi tagamiseks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatulolulus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoiu poliitiline prioriteetsus	Märkuseid
		<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saarakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprincipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei ole olemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiutöötajate täiendamiseks väljõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiutöötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/väheoluline eriala arengu seisukohalt</i>	<i>prioriteetne/vajalik/või/vajalikkuskaheldav</i>	
E M- taotlus 14 - 01 - 15	<i>Neeru biopsia elektronmikroskoopi uurimine</i>	<i>vastab</i>	<i>Ei saa</i>	<i>vastab</i>	<i>on</i>	<i>nõuab</i>	<i>Ei mõjuta</i>	<i>oluline</i>	<i>prioriteetne</i>	